



Low level laserterapi til sårbehandling hos hest er der evidens for effektiviteten?

Frydendal, Catina; Jacobsen, Stine

Published in:
Dansk Veterinaertidsskrift

Publication date:
2016

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Frydendal, C., & Jacobsen, S. (2016). Low level laserterapi til sårbehandling hos hest: er der evidens for effektiviteten? *Dansk Veterinaertidsskrift*, (9), 26-30.

LOW LEVEL LASERTERAPI til sårbehandling hos hest

– er der evidens for effektiviteten?

CATINA FRYDENDAL¹ OG STINE JACOBSEN²

¹BSc.med.vet., kandidatstuderende i veterinærmedicin

²Cand.med.vet., ph.d., Diplomate i European College of Veterinary Surgery, Professor i Stordyrskirurgi, Institut for Produktionsdyr og Heste, Københavns Universitet

Artiklen er en sammenfatning af veterinært bachelorprojekt udført forår/sommer 2015.

Low level laserterapi (LLLT) er igennem de senere år blevet en populær behandlingsmetode inden for human- og veterinærmedicin. Laserterapi har dog eksisteret i mange år, og allerede i 1971 forelå et studie, som viste, at behandling med en syntetisk rubinlaser stimulerede healing (blandt andet gennem forøget epitelindvækst) af brandsår hos rotter¹.

Til trods for at LLLT har eksisteret i en årrække, er der tre hovedårsager til, at der fortsat hersker stor usikkerhed om effekten af LLLT: 1) der findes fortsat temmelig få videnskabelige studier inden for området, 2) de tilgængelige studier anvender meget varierende dosimetriparametre såsom bølgelængde, energidensitet, pulsstruktur,



Laserbehandling af lemmeleskade hos hest. Foto venligst udlånt af lektor Denis Verwilghen, Institut for Produktionsdyr og Heste, Københavns Universitet.

behandlingstid, gentagelser osv., hvorfor det er vanskeligt at give entydige anbefalinger om de bedste indstillinger af apparaturet, og 3) forståelsen af LLLTs virkningsmekanisme er ukomplet, idet de fundamentale molekulære og cellulære mekanismer, der er ansvarlige for at overføre signaler fra fotonernes påvirkning af cellerne til den biologiske effekt i de behandlede væv, ikke er velbeskrevne.

I takt med den stigende interesse for brug af LLLT som terapeutisk modalitet har der været et stigende behov for evidens for virkningsmekanisme og effekt på forskellige lidelser, ligesom afklaring af den mest effektive applikationsprotokol vil være af stor gavn for brugerne.

Det specifikke formål med bachelorprojektet var at afsøge den videnskabelige litteratur for at finde evidens for effekten af LLLT på sårhelingen hos hest.

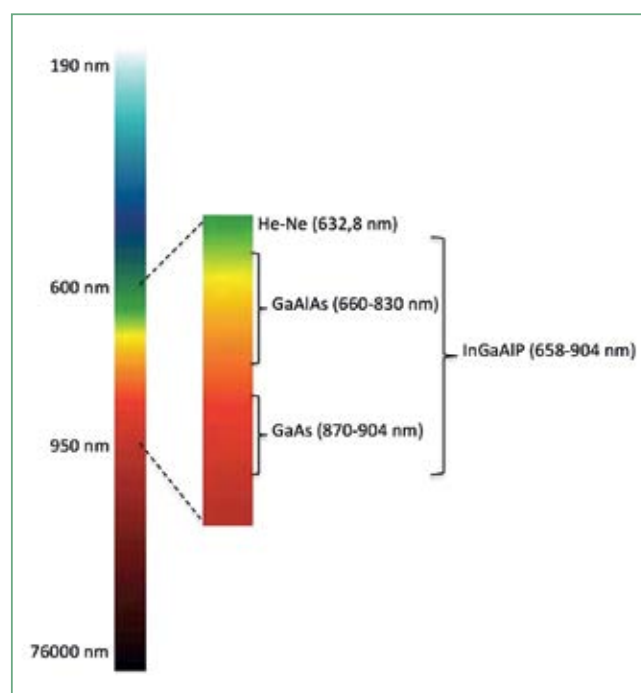
Low level laserterapi – hvad er det?

Laser er en forkortelse af *Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation*. LLLT kaldes også kold laser. Dette er en non-invasiv lyspåvirkning af celler og væv med bølgelængder i det visuelle lysspektrum rød til nær-infrarød (600 nm-1000 nm, figur 1). Ved LLLT anvendes lys med lavere effekt (5-500 milliwatt) end de lasere, der anvendes kirurgisk (300 watt)². Lyset absorberes i meget begrænset omfang i huden, og laserlyset antages derfor at penetrere dybt ind i vævene, hvor det udøver sin fotobiostimulerende effekt.

Applikationsprotokollen for LLLT, herunder bølgelængde, energidensitet og behandlingstid, afhænger generelt set af vævstypen og vævsdybden, der ønskes behandlet, men med den eksisterende viden er det ikke muligt at give entydige anbefalinger om den optimale applikationsprotokol (tabel 1). Generelt set kræves dog højere bølgelængde (nm) og større effekt (watt) for at penetrere dybereliggende væv³.

Klinisk anvendes LLLT til smertebehandling, sårbehandling (både akut og kronisk) og inflammationsreducerende behandling². I veterinærmedicinsk sammenhæng markedsføres lasere især til at fremme heling af operationssår og af accidentelle sår og til behandling af muskuloskeletallidelser og dermatitis.

Figur 1. LLLT varierer betydeligt i laserstype, bølgelængde, laserstyrke, energidensitet og behandlingstid. Her er de mest almindeligt anvendte lasertypers lysspektrum afbildet. Helium-Neon (He-Ne) laseren er en gaslaser, som efterhånden hører fortiden til. I dag anvendes primært diodelasere, herunder Gallium-Aluminium-Arsenium (GaAlAs)-, Gallium-Arsenium (GaAs)- og Indium-Gallium-Aluminium-Phosphide (InGaAlP)-lasere⁹.



Virkningsmekanisme

Den mest underbyggede teori om virkningen af LLLT er, at lyset fra laseren absorberes af mitochondrielle chromoforer (især cytochrome c-oxidase) og fotoacceptorer i cellemembranen⁴⁻⁶, hvilket resulterer i en stimulation eller anden fotokemisk ændring af cellen⁷. Cytochrom c-oxidase er en essentiel komponent i elektrontransportkæden i mitochondrier, som driver ATP-syntesen. Fotoacceptorer er molekyler, der kan absorbere lys ved bestemte bølglængder og overføre energien til andre molekyler, som herefter kan skabe en kemisk reaktion i det nærliggende væv. Samlet set menes lysstimulation af fotoacceptorer at øge enzymaktivitet⁸, elektrontransport, mitochondrial respiration, ATP-syntese⁷ og at ændre cellens redox-status, hvilket aktiverer intracellulær signalering og transskriptionsfaktorer involveret i celledivision, heling og regeneration⁹.

Effekt på celler og væv

In vitro-studier

En del *in vitro*-studier^{8,10-12} har undersøgt LLLTs påvirkning af fibroblaster og keratinocytter, idet disse celler spiller en væsentlig rolle i dannelse af granulationsvæv og epitelindvækst. Der findes dog ingen studier, der specifikt har anvendt hesteceller eller -væv. Et studie viste, at ved LLLT-applikation (Gallium-Arsenium diodelasere) ved lav energidensitet

(2-4 J/cm²) øgedes fibroblastproliferationen^{10,11}, mens højere energidensitet (5 J/cm²) ingen effekt havde på fibroblastproliferationen¹⁰. Effekten af energidensitet er dog ikke entydig, idet et studie (diodelaser, 630 nm) viste, at applikation med meget høj energidensitet (30 J/cm²) stimulerede proliferationen af fibroblaster og myofibroblaster og havde en fremmende effekt på migration af keratinocytter¹². Som kontrast hertil viste Hawkins-Evans & Abrahamse (2008)⁸, at en energidensitet på 5 J/cm² (helium-neon laser, 632 nm) resulterede i en mere effektiv stimulerende effekt på fibroblaster end 16 J/cm². Samme studie pegede også på, at bølglængden har betydning for effekten af behandlingen, idet LLLT med en bølglængde på 632,8 nm viste sig at stimulere fibroblasters proliferation mere end 830 nm og 1064 nm (alle bølglængder anvendt med energidensitet på 5 J/cm²)⁸.

Også cytokiner og vækstfaktorer spiller en rolle i sårheling og inflammation. En nyere oversigtsartikel af Peplow et al. (2011)¹³ opsummerer lasers effekt på cytokiner som en stimulation af frisætningen af anti-inflammatoriske cytokiner og en reduktion af produktionen af pro-inflammatoriske cytokiner, hvilket forventes at have en inflammationsreducerende effekt i organismen.

Forøget ekspresion af vækstfaktorer efter LLLT er vist i en række studier¹⁴⁻¹⁶.

Den kliniske effekt af denne forøgede ekspression undersøges ikke i studierne, men idet der er tale om vækstfaktorer, der fremmer sårheling (fx vascular endothelial growth factor [VEGF], basic fibroblast growth factor [bFGF], platelet-derived growth factor [PDGF] og keratinocyte growth factor), konkluderer forfatterne, at stigningen i ekspression af vækstfaktorerne må formodes at øve positiv indflydelse på helingen.

In vivo-studier

Karu fremsatte i 1987 den teori, at cellernes fysiologiske status under laserbehandlingen har betydning for effekten af behandlingen¹⁷. I henhold til denne teori stimulerer LLLT-celler, der vokser langsomt i sår, hvor helingen er hæmmet som følge af fx lavt iltniveau, lav pH eller mangel på næringsstoffer, mens effekten ved behandling af friske sår med fuldt funktionelle celler kan være begrænset¹⁷. Hvis sårhelingen forløber normalt, kan LLLT derfor være en overflødig behandlingsmetode. Denne teori understøttes af et ganske nyt studie¹⁸, hvor LLLT (diodelaser, 635 nm, energidensitet 1,125 J/cm²) blev appliceret til akutte eksperimentelle 2 x 2 cm hudsår på abdomen af raske hunde. Sårene blev evalueret histologisk, vurderet visuelt, og procent kontraktion og epithelialisering blev målt. Resultaterne viste ingen forskel på heling af de laserbehandlede sår og heling af ikke-behandlede kontrolsår. Dette studie peger således på, at der ikke er nogen fordel ved at behandle med LLLT til heling af akutte sår hos raske hunde, hvilket kan betyde, at anbefalingen om at anvende laser til at fremme

heling af operationssår kan have ganske lille relevans ved elektiv kirurgi.

Sårhelingen er en kompleks proces, der inddeles i tre faser: a) Inflammation, b) Proliferation og c) Remodellering. *In vivo*-studier tyder på, at LLLT har positiv effekt i alle tre faser hos de anvendte dyremodeler¹⁹.

a) Effekten af low level laserterapi på inflammationsfasen

LLLT hæmmer det inflammatoriske respons, blandt andet gennem en inhiberende effekt på ekspressionen af de proinflammatoriske cytokiner IL-1 β og interferon- γ ²⁰. LLLT (Gallium-Aluminium-Arsenium laser, 670 nm, energidensitet 4 eller 8 J/cm²) reducerede ødemet i inflammationsfasen af eksperimentelle, sekundært helende hudsår hos rotter sammenlignet med en ikke-laserbehandlet kontrolgruppe¹⁹. Også i eksperimentelt induceret tendinitis reducerede LLLT ødemdannelsen i forhold til sham-behandlede kontroller²¹.

b) Effekten af low level laserterapi på proliferationsfasen

Nogle studier^{13,15,16,20} har vist, at LLLT øger ekspressionen af vækstfaktorer, herunder PDGF, bFGF og transforming growth factor (TGF)- β . Disse er alle involveret i en række forskellige processer i sårhelingen, herunder inflammation, stimulering af angiogenesis, celleproliferation, kollagensyntese samt deponering og remodelering af ekstracellulær matrix^{16,20}. Bølgelængden har muligvis betydning for laserens effekt på produktionen af vækstfaktorer, idet et studie i rotter viste forøget

ekspression af PDGF og b-FGF ved bølgelængderne 810 nm, 980 nm og 1064 nm i forhold til en bølgelængde på 660 nm, mens ekspression af TGF- β ikke blev stimuleret nævneværdigt af nogle af de anvendte bølgelængder¹⁶.

LLLT stimulerer også angiogenesis, som er en væsentlig del af granulationsvævsdannelsen^{15,22-24}. Dette sker gennem LLLTs opregulerende effekt på VEGF og inducible nitric oxide synthase¹⁵, som er et enzym, der formodes at stimulere aktivering af VEGF og proliferation af endotelceller.

c) Effekten af low level laserterapi på remodelleringsfasen

I remodelleringsfasen genvinder såret sin styrke gennem organiseringen og remodelleringen af kollagen, herunder dannelsen af større kollagenbunder²⁵. Studier indikerer, at LLLT kan fremme vævsstyrken i arret ved at stimulere syntesen og aflejringen af kollagen, således at der opnås et tættere og stærkere kollagent netværk^{26,27}. Disse studier fandt øget trækstyrke i laserbehandlede eksperimentelle yversår hos malkekøer (helium-neon laser, 632,8 nm, 3,64 J/cm²)²⁶ og rygsår hos diabetiske mus (diodelaser, 830 nm, 5 J/cm²)²⁷ i forhold til ikke-laserbehandlede sår.

Effekt af LLLT på sårhelingen hos hest

Kun få studier har undersøgt effekten af LLLT på sårhelingen hos hest^{28,29}. I de pågældende studier er der anvendt hhv. Gallium-Aluminium-Arsenid laser (830 nm, 2 J/cm²) og helium-neon laser (632,8

Tabel 1. I low level laserterapi vil en række forskellige parametre have betydning for behandlingens udførelse og påvirkning af vævene.

Parameter	Enhed	Forklaring	Typisk anvendt til LLLT
Energidensitet	J/cm ²	Den samlede mængde energi, der afsættes i vævene pr. cm ²	2-30 J/cm ²
Effekt	Watt	Beskriver lyspåvirkningens intensitet. Angiver antallet af fotoner leveret pr. tidsenhed	0,5-15 W (klasse IV lasere)
Bølgelængde	nm	Afstanden mellem identiske punkter af et bølgemønster i det elektromagnetiske spektrum. Bølgelængden afgør lysets farve og absorptionsegenskaber	632-1000 nm (rød til nær-infrarød)
Behandlingstid	Sekunder	Tiden, man påfører vævet laserlys, pr. behandling	Afhængig af vævet og behandlingsområdets størrelse
Behandlingsinterval	Timer, dage, uger, måneder	Perioden, der skal gå mellem hver behandling, for at opnå maksimal effekt	Afhængig af lidelsen

nm, 15,3 J/cm² og 30,6 J/cm²) til behandling af eksperimentelle, sekundært helende sår på distale lemmer. I begge studier udøvede LLLT ingen signifikant effekt på sårheling målt som epitelindvækst eller antal dage til heling, idet kontrolsår helede lige så godt som de behandlede sår. Begge studier beskrev dog, at de laserbehandlede sår fremstod mindre ødematøse initielt i sårheling, og sårene sporadisk fremstod mindre smertefulde og havde nedsat produktion af eksudat i forhold til ubehandlede kontrolsår. Alle disse effekter udlignede sig dog senere i sårhelingen.

Den analgetiske effekt af LLLT

Studier har vist, at LLLT kan virke smertelindrende^{21,30}. Ved eksperimentelt induceret tendinitis i får konstateredes blandt andet, at LLLT-behandling (light-emitting diodelaser, 890 nm) resulterede i analgesi udtrykt ved mindre følsomhed ved palpation og hurtigere tilbagevenden til vægtbæring på det behandlede ben i forhold til den placebobehandlede kontrolgruppe²¹. Mekanismen bag den analgetiske effekt af LLLT er endnu ikke klarlagt, men modulation af L-arginin/nitric oxide signalvej-

en, aktivering af endogene perifere opioid-receptorer og rekruttering af leukocyter, der syntetiserer og secererer opioider, spiller muligvis en rolle³⁰.

Konklusion

Overordnet set tyder den tilgængelige litteratur på, at LLLT kan fremme processer involveret i sårhelingen. Det sker gennem reduktion af det inflammatoriske respons^{26,19,21}, reduktion af ødemdannelse^{26,19,21}, stimulation af granulationsvævudvikling og sårkontraktion som følge af øget proliferation af fibroblaster og myofibroblaster^{10–12,19} og induktion af angiogenese^{23,24}. De positive *in vitro*-resultater kan dog ikke altid reproducere *in vivo*, idet kliniske studier i flere tilfælde viser lille eller ingen effekt af LLLT.

Der ses mange variationer i de anvendte applikationsprotokoller, både hvad angår lasertype, bølglængde, energidensitet, styrke og applikationstid, hvilket umuliggør sammenligning af studier og udvikling af standardiserede applikationsprotokoller med den bedste kombination af de forskellige parametre.

Det er ikke muligt på det foreliggende grundlag med få (2) og små (6–8 heste) stu-

dier at konkludere noget om effekten af LLLT specifikt på sårheling hos hest. Ud fra den sparsomme litteratur synes LLLT ikke at have en fremmede effekt på sårhelingen hos hest^{28,29}. De positive resultater fra *in vivo*-studier hos laboratoriegnavere^{1,16,19,20,23,24,27} kan ikke nødvendigvis overføres til hest^{31,32}. Heste har en stram og tyk hud, og sårhelingen på de distale lemmer er domineret af epithelialisering, mens kontraktion kun bidrager med 15–20 % af helingen³³. Sårhelingen hos små pattedyr, herunder gnave, er derimod primært domineret af kontraktion, idet disse arters hud er løsere og har *panniculus carnosus*-muskellaget i deres subkutane væv, som medvirker til sårkontraktion^{30,31}.

Der er en åbenlys mangel på studier og derved for nuværende mangel på videnskabeligt evidensgrundlag for anvendelse af LLLT til sårbehandling hos hest. Flere studier og standardisering af applikationsprotokoller vil bidrage til at fremskaffe den nødvendige viden på området. Nye metoder til at fremme sårheling hos hest er til stadighed et behov, idet sårheling hos netop denne art kan være en langvarig og komplikationsbehæftet proces. ■

Referenceliste

1. Mester, E., Spiry, T., Szende, B. & Tota, J. G. Effect of laser rays on wound healing. *American J. Surg.* **122**, 532–535 (1971).
2. Calin, M. A. & Coman, T. The laser in veterinary medicine - Review Article. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* **35**, 351–357 (2011).
3. Pryor, B. & Millis, D. L. Therapeutic Laser in Veterinary Medicine. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **45**, 45–56 (2015).
4. Karu, T. I., Pyatibrat, L. V., Kolyakov, S. F. & Afanasyeva, N. I. Absorption measurements of cell monolayers relevant to mechanisms of laser phototherapy: reduction or oxidation of cytochrome c oxidase under laser radiation at 632.8 nm. *Photomed. Laser Surg.* **26**, 593–599 (2008).
5. Karu, T. I., Pyatibrat, L. V., Kolyakov, S. F. & Afanasyeva, N. I. Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation. *J. Photochem. Photobiol. B.* **81**, 98–106 (2005).
6. Wong-Riley, M. T. T., Liang, H. L., Eells, J. T., Chance, B., Henry, M. M., Buchmann, E., Kane, M. & Whelan, H. T. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: Role of cytochrome c oxidase. *J. Biol. Chem.* **280**, 4761–4771 (2005).
7. Karu, T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J. Photochem. Photobiol. B.* **49**, 1–17 (1999).
8. Hawkins-Evans, D. & Abrahamse, H. Efficacy of three different laser wavelengths for in vitro wound healing. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **24**, 199–210 (2008).
9. da Silva, J. P., da Silva, M. A., Almeida, A. P. F., Lombardi Junior, I. & Matos, A. P. Laser therapy in the tissue repair process: a literature review. *Photomed. Laser Surg.* **28**, 17–21 (2010).
10. Pereira, A. N., De Paula Eduardo, C., Matson, E., Marques, M. M., Eduardo, C. D. P. & Matson, E. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg. Med.* **267**, 263–267 (2002).
11. Almeida-lobes, L., Rigau, J. & Za, R. A. Comparison of the Low Level Laser Therapy Effects on Cultured Human Gingival Fibroblasts Proliferation Using Different Irradiance and Same Fluence. *Lasers Surg. Med.* **29**, 179–184 (2001).
12. Teuschl, A., Balmayor, E. R., Redl, H., Van Griensven, M. & Dangel, P. Phototherapy With LED Light Modulates Healing Processes in an In Vitro Scratch-Wound Model Using 3 Different Cell Types. *Dermatologic Surg.* **41**, 261–268 (2015).
13. Pl. Peplow, P. V., Chung, T.-Y., Ryan, B. & Baxter, G. D. Laser photobiomodulation of gene expression and release of growth factors and cytokines from cells in culture: a review of human and animal studies. *Photomed. Laser Surg.* **29**, 285–304 (2011).
14. Gavish, L., Asher, Y., Becker, Y. & Kleinman, Y. Low level laser irradiation stimulates mitochondrial membrane potential and disperses subnuclear promyelocytic leukemia protein. *Lasers Surg. Med.* **35**, 369–376 (2004).
15. Tuby, I., Maltz, L. & Oron, U. Modulations of VEGF and iNOS in the rat heart by low level laser therapy are associated with cardioprotection and enhanced angiogenesis. *Lasers Surg. Med.* **38**, 682–688 (2006).

>

- > 16. Usumez, A., Cengiz, B., Oztuzcu, S., Demir, T., Aras, M. H. & Gutknecht, N. Effects of laser irradiation at different wavelengths (660, 810, 980, and 1,064 nm) on mucositis in an animal model of wound healing. *Lasers Med. Sci.* **29**, 1807–1813 (2013).
17. Karu, T. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. *IEEE J. Quantum Electron.* **23**, 1703–1717 (1987).
18. Kurach, L. M., Stanley, B. J., Gazzola, K. M., Fritz, M. C., Steficek, B. A., Hauptman, J. G. & Seymour, K. J. The Effect of Low-Level Laser Therapy on the Healing of Open Wounds in Dogs. **44**, 988–996 (2015).
19. Medrado, A. R. A. P., Pugliese, L. S., Reis, S. R. A. & Andrade, Z. A. Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg. Med.* **32**, 239–44 (2003).
20. Safavi, S. M., Kazemi, B., Esmaeili, M., Falah, A., Modarresi, A. & Mir, M. Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1beta, TNF-alpha, IFN-gamma, TGF-beta, bFGF, and PDGF in rat's gingiva. *Lasers Med. Sci.* **23**, 331–335 (2008).
21. de Mattos, L. H. L., Álvarez, L. E. C., Yamada, A. L. M., Hussni, C. A., Rodrigues, C. A., Watanabe, M. J. & Alves, A. L. G. Effect of phototherapy with light-emitting diodes (890 nm) on tendon repair: an experimental model in sheep. *Lasers Med. Sci.* **30**, 193–201 (2014).
22. Dungal, P., Hartinger, J., Chaudary, S., Slezak, P., Hofmann, A., Hausner, T., Strassl, M., Wintner, E., Redl, H. & Mittermayr, R. Low level light therapy by LED of different wavelength induces angiogenesis and improves ischemic wound healing. *Lasers Surg. Med.* **46**, 773–780 (2014).
23. Corazza, A. V., Jorge, J., Kurachi, C. & Baginato, V. S. Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources. *Photomed. Laser Surg.* **25**, 102–106 (2007).
24. De Sousa, A. P. C., Paraguassú, G. M., Silveira, N. T. T., De Souza, J., Cangussú, M. C. T., Dos Santos, J. N. & Pinheiro, A. L. B. Laser and LED phototherapies on angiogenesis. *Lasers Med. Sci.* **28**, 981–987 (2013).
25. Theoret, C. L. Update on wound repair. *Clin. Tech. Equine Pract.* **3**, 110–122 (2004).
26. Ghamsari, S. M., Taguchi, K., Abe, N., Acorda, J. a, Sato, M. & Yamada, H. Evaluation of low level laser therapy on primary healing of experimentally induced full thickness teat wounds in dairy cattle. *Vet. Surg. VS Off. J. Am. Coll. Vet. Surg.* **26**, 114–120 (1997).
27. Stadler, I., Lanzafame, R. J., Evans, R., Narayan, V., Dailey, B., Buehner, N. & Naim, J. O. 830-Nm Irradiation Increases the Wound Tensile Strength in a Diabetic Murine Model. *Lasers Surg. Med.* **28**, 220–226 (2001).
28. Petersen, S. L., Botes, C., Olivier, a & Guthrie, a J. The effect of low level laser therapy (LLLT) on wound healing in horses. *Equine Vet. J.* **31**, 228–231 (1999).
29. Fretz, P. B. & Li, Z. Low energy laser irradiation treatment for second intention wound healing in horses. *Can. Vet. J.* **33**, 650–3 (1992).
30. Cidral-Filho, F. J., Mazzardo-Martins, L., Martins, D. F. & Santos, A. R. S. Light-emitting diode therapy induces analgesia in a mouse model of postoperative pain through activation of peripheral opioid receptors and the L-arginine/nitric oxide pathway. *Lasers Med. Sci.* **29**, 695–702 (2014).
31. Theoret, C. L., Olutoye, O. O., Parnell, L. K. S. & Hicks, J. Equine exuberant granulation tissue and human keloids: A comparative histopathologic study. *Vet. Surg.* **42**, 783–789 (2013).
32. Theoret, C. L. & Wilmsink, J. M. Aberrant wound healing in the horse: Naturally occurring conditions reminiscent of those observed in man. *Wound Repair Regen.* **21**, 365–371 (2013).
33. Wilmsink, J. M., van Weeren, P. R., Stolk, P. W., Van Mil, F. N. & Barneveld, A. Differences in second-intention wound healing between horses and ponies: macroscopic aspects. *Equine Vet. J.* **31**, 53–60 (1999).

VERDENS NATUR HAR BRUG FOR DIN HJÆLP

– så også dine børn kan opleve den.

WWF Verdensnaturfonden kæmper for at skabe en klode i balance, hvor mennesker lever i harmoni med naturen. Naturen er hårdt presset af os mennesker. Vores overforbrug og rovdrift på klodens ressourcer er med til at rydde verdens regnskove og tømme havene for fisk overalt på kloden. Vi skal derfor indrette os på en ny og bæredygtig måde for at skabe balance i verden igen. Støt vores arbejde allerede i dag og vær med til at sikre en levende klode.

Meld dig ind på wwf.dk

Dit bidrag gør en uvurderlig forskel for naturen og klodens truede dyrearter.

Din støtte
gør en
forskel!

